PCT WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 7 :		(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/40583
C07D 471/04, A61K 31/437, A61P 9/10	A2	(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 13. Juli 2000 (13.07.00)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/10236

(22) Internationales Anmeldedatum: 21. Dezember 1999 (21.12.99)

(30) Prioritätsdaten:
199 00 471.4 8. Januar 1999 (08.01.99) DE

(71) Anmelder *(für alle Bestimmungsstaaten ausser US)*: MERCK PATENT GMBH [DE/DE]; Frankfurter Strasse 250, D–64293 Darmstadt (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder *(nur für US)*: MEDERSKI, Werner [DE/DE]; Am Ohlenberg 29, D–64390 Erzhausen (DE). JURASZYK, Horst [DE/DE]; Kleiner Ring 14, D–64342 Seeheim (DE). WURZIGER, Hanns [DE/DE]; Greinstrasse 7b, D–64291 Darmstadt (DE). TSAKLAKIDIS, Christos [GR/DE]; Rosenbrunnenstrasse 25, D–69469 Weinheim (DE). DORSCH, Dieter [DE/DE]; Königsberger Strasse 17a, D–64372 Ober–Ramstadt (DE). BERNOTAT–DANIELOWSKI, Sabine [DE/DE]; Liebigstrasse 5, D–61231 Bad Neuheim (DE). MELZER, Guido [AT/DE]; Mörikestrasse 6, D–65719 Hofheim (DE). ANZALI, Soheila [IR/DE]; Am Alten Berg 13, D–64342 Seeheim (DE).

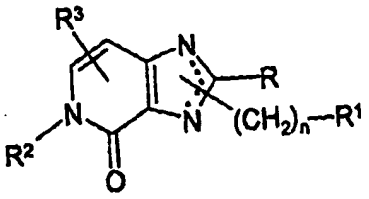
(74) Gemeinsamer Vertreter: MERCK PATENT GMBH; D–64271 Darmstadt (DE).

(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht
Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.

(54) Title: IMIDAZO[4,5–C]–PYRIDINE–4–ON–DERIVATIVES

(54) Bezeichnung: IMIDAZO[4,5–C]–PYRIDIN–4–ON–DERIVATE



(I)

(57) Abstract

The invention relates to novel compounds of formula (I) wherein R, R^1, R^2, R^3 and n have the meaning given in Claim 1. Said compounds are inhibitors of the coagulation factor Xa and can be used for the prophylaxis and/or therapy of thrombo–embolic diseases.

(57) Zusammenfassung

Neue Verbindungen der Formel (I), worin R, R^1, R^2, R^3 und n die in Patentanspruch 1 angegebene Bedeutung haben, sind Inhibitoren des Koagulationsfaktors Xa und können zur Prophylaxe und/oder Therapie von thromboembolischen Erkrankungen eingesetzt werden.

36

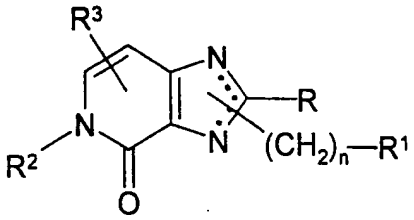
LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	**ES**	Spanien	**LS**	Lesotho	**SI**	Slowenien
AM	Armenien	**FI**	Finnland	**LT**	Litauen	**SK**	Slowakei
AT	Österreich	**FR**	Frankreich	**LU**	Luxemburg	**SN**	Senegal
AU	Australien	**GA**	Gabun	**LV**	Lettland	**SZ**	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	**GB**	Vereinigtes Königreich	**MC**	Monaco	**TD**	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	**GE**	Georgien	**MD**	Republik Moldau	**TG**	Togo
BB	Barbados	**GH**	Ghana	**MG**	Madagaskar	**TJ**	Tadschikistan
BE	Belgien	**GN**	Guinea	**MK**	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	**TM**	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	**GR**	Griechenland			**TR**	Türkei
BG	Bulgarien	**HU**	Ungarn	**ML**	Mali	**TT**	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	**IE**	Irland	**MN**	Mongolei	**UA**	Ukraine
BR	Brasilien	**IL**	Israel	**MR**	Mauretanien	**UG**	Uganda
BY	Belarus	**IS**	Island	**MW**	Malawi	**US**	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	**IT**	Italien	**MX**	Mexiko		
CF	Zentralafrikanische Republik	**JP**	Japan	**NE**	Niger	**UZ**	Usbekistan
CG	Kongo	**KE**	Kenia	**NL**	Niederlande	**VN**	Vietnam
CH	Schweiz	**KG**	Kirgisistan	**NO**	Norwegen	**YU**	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	**KP**	Demokratische Volksrepublik Korea	**NZ**	Neuseeland	**ZW**	Zimbabwe
CM	Kamerun			**PL**	Polen		
CN	China	**KR**	Republik Korea	**PT**	Portugal		
CU	Kuba	**KZ**	Kasachstan	**RO**	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	**LC**	St. Lucia	**RU**	Russische Föderation		
DE	Deutschland	**LI**	Liechtenstein	**SD**	Sudan		
DK	Dänemark	**LK**	Sri Lanka	**SE**	Schweden		
EE	Estland	**LR**	Liberia	**SG**	Singapur		

Imidazo[4,5-c]-pyridin-4-on-derivate

Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I



I

worin

R H oder unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-6 C-Atomen oder Cycloalkyl mit 3-6 C-Atomen,

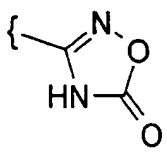
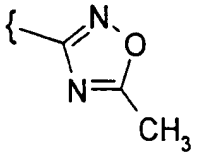
R^1 Ar,

R^2 Ar',

R^3 H, R, R^4, Hal, CN, COOH, COOA oder $CONH_2$,

Ar, Ar' jeweils unabhängig voneinander unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch R, OH, Hal, CN, NO_2, CF_3, NH_2, NHR, NR_2, Pyrrolidin-1-yl, Piperidin-1-yl, Benzyloxy, SO_2NH_2, SO_2NHR, SO_2NR_2, -CONHR, $-CONR_2$, $-(CH_2)_n-NH_2$, $-(CH_2)_n-NHR$, $-(CH_2)_n-NR_2$, $-O-(CH_2)_n-NH_2$, $-O-(CH_2)_n-NHR$, $-O-(CH_2)_n-NR_2$, R^4 oder zusammen durch $-O-(CH_2)_m-O-$ substituiertes Phenyl, Naphthyl oder Biphenyl, oder durch NH_2 substituiertes Isochinolinyl,

R^4 unsubstituiertes oder einfach durch -COR, -COOR, -OH oder durch eine konventionelle Aminoschutzgruppe substituiertes $-C(=NH)-NH_2$ oder $-NH-C(=NH)-NH_2$, $-C(=O)-N=C(NH_2)_2$,

 oder  ,

A Alkyl mit 1-4 C-Atomen,

Hal F, Cl, Br oder I,

m 1 oder 2,

n 0 oder 1 bedeutet,

sowie deren Salze und Solvate.

Gegenstand der Erfindung sind auch die optisch aktiven Formen, die Racemate, die Diastereomeren sowie die Hydrate und Solvate, z.B. Alkoholate, dieser Verbindungen.

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit wertvollen Eigenschaften aufzufinden, insbesondere solche, die zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden können.

Es wurde gefunden, daß die Verbindungen der Formel I und ihre Salze bei guter Verträglichkeit sehr wertvolle pharmakologische Eigenschaften besitzen. Insbesondere zeigen sie Faktor Xa inhibierende Eigenschaften und können daher zur Bekämpfung und Verhütung von thromboembolischen Erkrankungen wie Thrombose, myocardialem Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie und Claudicatio intermittens eingesetzt werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I können weiterhin Inhibitoren der Gerinnungsfaktoren Faktor VIIa, Faktor IXa und Thrombin der Blutgerinnungskaskade sein.

Aromatische Amidinderivate mit antithrombotischer Wirkung sind z.B. aus der EP 0 540 051 B1 bekannt. Cyclische Guanidine zur Behandlung thromboembolischer Erkrankungen sind z.B. in der WO 97/08165 beschrieben. Aromatische Heterocyclen mit Faktor Xa inhibitorischer Aktivität sind z.B. aus der WO 96/10022 bekannt. Substituierte N-[(Aminoiminomethyl)phenylalkyl]-azaheterocyclylamide als Faktor Xa Inhibitoren sind in WO 96/40679 beschrieben.

Der antithrombotische und antikoagulierende Effekt der erfindungsgemäßen Verbindungen wird auf die inhibierende Wirkung gegenüber der aktivierten Gerinnungsprotease, bekannt unter dem Namen Faktor Xa, oder

auf die Hemmung anderer aktivierter Serinproteasen wie Faktor VIIa, Faktor IXa oder Thrombin zurückgeführt.

Faktor Xa ist eine der Proteasen, die in den komplexen Vorgang der Blutgerinnung involviert ist. Faktor Xa katalysiert die Umwandlung von Prothrombin in Thrombin. Thrombin spaltet Fibrinogen in Fibrinmonomere, die nach Quervernetzung elementar zur Thrombusbildung beitragen. Eine Aktivierung von Thrombin kann zum Auftreten von thromboembolischen Erkrankungen führen. Eine Hemmung von Thrombin kann jedoch die in die Thrombusbildung involvierte Fibrinbildung inhibieren.
Die Messung der Inhibierung von Thrombin kann z.B. nach der Methode von G. F. Cousins et al. in *Circulation* **1996**, *94*, 1705-1712 erfolgen.

Eine Inhibierung des Faktors Xa kann somit verhindern, daß Thrombin gebildet wird.
Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I sowie ihre Salze greifen durch Inhibierung des Faktors Xa in den Blutgerinnungsprozeß ein und hemmen so die Entstehung von Thromben.

Die Inhibierung des Faktors Xa durch die erfindungsgemäßen Verbindungen und die Messung der antikoagulierenden und antithrombotischen Aktivität kann nach üblichen in vitro- oder in vivo-Methoden ermittelt werden. Ein geeignetes Verfahren wird z.B. von J. Hauptmann et al. in *Thrombosis and Haemostasis* **1990**, *63*, 220-223 beschrieben.

Die Messung der Inhibierung von Faktor Xa kann z.B. nach der Methode von T. Hara et al. in *Thromb. Haemostas.* **1994**, *71*, 314-319 erfolgen.

Der Gerinnungsfaktor VIIa initiiert nach Bindung an Tissue Faktor den extrinsischen Teil der Gerinnungskaskade und trägt zur Aktivierung des Faktors X zu Faktor Xa bei. Eine Inhibierung von Faktor VIIa verhindert somit die Entstehung des Faktors Xa und damit eine nachfolgende Thrombinbildung.
Die Inhibierung des Faktors VIIa durch die erfindungsgemäßen Verbindungen und die Messung der antikoagulierenden und antithrombotischen Aktivität kann nach üblichen in vitro- oder in vivo-Methoden ermittelt wer-

den. Ein übliches Verfahren zur Messung der Inhibierung von Faktor VIIa wird z.B. von H. F. Ronning et al. in *Thrombosis Research* **1996**, *84*, 73-81 beschrieben.

Der Gerinnungsfaktor IXa wird in der intrinsischen Gerinnungskaskade generiert und ist ebenfalls an der Aktivierung von Faktor X zu Faktor Xa beteiligt. Eine Inhibierung von Faktor IXa kann daher auf andere Weise verhindern, daß Faktor Xa gebildet wird.
Die Inhibierung von Faktor IXa durch die erfindungsgemäßen Verbindungen und die Messung der antikoagulierenden und antithrombotischen Aktivität kann nach üblichen in vitro- oder in vivo-Methoden ermittelt werden. Ein geeignetes Verfahren wird z.B. von J. Chang et al. in *Journal of Biological Chemistry* **1998**, *273*, 12089-12094 beschrieben.

Die Verbindungen der Formel I können als Arzneimittelwirkstoffe in der Human- und Veterinärmedizin eingesetzt werden, insbesondere zur Bekämpfung und Verhütung von thromboembolischen Erkrankungen wie Thrombose, myocardialem Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie und Claudicatio intermittens.

Gegenstand der Erfindung sind die Verbindungen der Formel I und ihre Salze sowie ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 sowie ihrer Salze, dadurch gekennzeichnet, daß man

a) sie aus einem ihrer funktionellen Derivate durch Behandeln mit einem solvolysierenden oder hydrogenolysierenden Mittel in Freiheit setzt, indem man

   i) eine Amidinogruppe aus ihrem Oxadiazolderivat oder Oxazolidinonderivat durch Hydrogenolyse oder Solvolyse freisetzt,

   ii) eine konventionelle Aminoschutzgruppe durch Behandeln mit einem solvolysierenden oder hydrogenolysierenden Mittel durch Wasserstoff ersetzt oder eine durch eine konventionelle Schutzgruppe geschützte Aminogruppe in Freiheit setzt,

oder

b) in einer Verbindung der Formel I einen oder mehrere Rest(e) R, R^1, R^2 und/oder R^3 in einen oder mehrere Rest(e) R, R^1, R^2 und/oder R^3 umwandelt,

indem man beispielsweise

i) eine Estergruppe zu einer Carboxygruppe hydrolysiert,

ii) eine Nitrogruppe reduziert,

iii) eine Aminogruppe acyliert,

iv) eine Cyangruppe in eine Amidinogruppe

und/oder

c) eine Base oder Säure der Formel I in eines ihrer Salze umwandelt.

Für alle Reste, die mehrfach auftreten, gilt, daß deren Bedeutungen unabhängig voneinander sind.

Vor- und nachstehend haben die Reste bzw. Parameter R, R^1, R^2, R^3 und n die bei der Formel I angegebenen Bedeutungen, falls nicht ausdrücklich etwas anderes angegeben ist.

R bedeutet Alkyl, ist unverzweigt (linear) oder verzweigt, und hat 1 bis 6, vorzugsweise 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atome. R bedeutet vorzugsweise Methyl, weiterhin Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, ferner auch Pentyl, 1-, 2- oder 3-Methylbutyl, 1,1- , 1,2- oder 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1- , 2- , 3- oder 4-Methylpentyl, 1,1- , 1,2- , 1,3- , 2,2- , 2,3- oder 3,3-Dimethylbutyl, 1- oder 2-Ethylbutyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, 1,1,2- oder 1,2,2-Trimethylpropyl. R ist auch Cycloalkyl und bedeutet vorzugsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cylopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl.

A bedeutet Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen und bedeutet vorzugsweise Methyl, weiterhin Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl.

Hal bedeutet vorzugsweise F, Cl oder Br, aber auch I.

Ar und Ar' bedeuten jeweils unabhängig voneinander unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch R, OH, OR, Hal, CN, NO_2, CF_3, NH_2, NHR, NR_2, Pyrrolidin-1-yl, Piperidin-1-yl, Benzyloxy, SO_2NH_2, SO_2NHA, SO_2NR_2, Phenylsulfonamido, $-(CH_2)_n-NH_2$, $-(CH_2)_n-NHR$, $-(CH_2)_n-NR_2$, $-O-(CH_2)_n-NH_2$, $-O-(CH_2)_n-NHR$, $-O-(CH_2)_n-NR_2$, $-O-(CH_2)_m-O-$ oder R^4 substituiertes Phenyl, Benzodioxol-5-yl, Naphthyl oder Biphenyl, wobei einfach durch Amidino substituiertes Naphthyl oder Biphenyl bevorzugt ist. Bevorzugte Substituenten für Biphenyl sind Amidino, Fluor, SO_2NH_2 oder SO_2NHR.

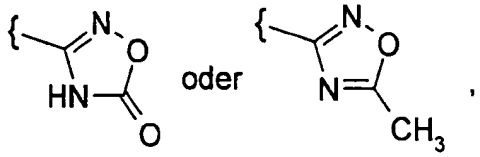
Ar und Ar' bedeuten jeweils unabhängig voneinander vorzugsweise unsubstituiertes Phenyl, Naphthyl oder Biphenyl, weiterhin vorzugsweise z.B. durch Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Fluor, Chlor, Brom, Iod, Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Butoxy, Pentyloxy, Hexyloxy, Cyan, Nitro, Trifluormethyl, Amino, Methylamino, Ethylamino, Dimethylamino, Diethylamino, Pyrrolidin-1-yl, Piperidin-1-yl, Benzyloxy, Sulfonamido, Methylsulfonamido, Ethylsulfonamido, Propylsulfonamido, Butylsulfonamido, Dimethylsulfonamido, Phenylsulfonamido, Aminomethyl, Aminoethyl, N-Methylaminomethyl, N-Ethylaminomethyl, N,N-Dimethylaminomethyl, Aminomethyloxy, Aminoethyloxy oder R^4 mono-, di- oder trisubstituiertes Phenyl, Naphthyl oder Biphenyl, ferner Benzodioxolyl.

Ar und Ar' bedeuten daher, jeweils unabhängig voneinander, ganz besonders bevorzugt z.B. o-, m- oder p-Tolyl, o-, m- oder p-Ethylphenyl, o-, m- oder p-Propylphenyl, o-, m- oder p-Isopropylphenyl, o-, m- oder p-tert.-Butylphenyl, o-, m- oder p-Hydroxyphenyl, o-, m- oder p-Nitrophenyl, o-, m- oder p-Aminophenyl, o-, m- oder p-(N-Methylamino)-phenyl, o-, m- oder p-(N-Methylaminocarbonyl)-phenyl, o-, m- oder p-Acetamidophenyl, o-, m- oder p-Methoxyphenyl, o-, m- oder p-Ethoxyphenyl, o-, m- oder p-(N,N-Dimethylamino)-phenyl, o-, m- oder p-(N,N-Dimethylaminocarbonyl)-phenyl, o-, m- oder p-(N-Ethylamino)-phenyl, o-, m- oder p-(N,N-Diethylamino)-

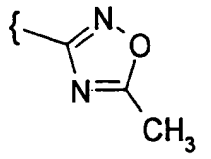
phenyl, o-, m- oder p-Fluorphenyl, o-, m- oder p-Bromphenyl, o-, m- oder p- Chlorphenyl, o-, m- oder p-(Methylsulfonamido)-phenyl, o-, m- oder p-Amidinophenyl, 7-Amidino-2-naphthyl, 2'-Amidino-biphenyl-3-yl, 3-Fluor-2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl, 3-Fluor-2'-N-tert.-butyl-sulfamoyl-biphenyl-4-yl, 2'-Sulfamoyl-biphenyl-4-yl, 2'-N-tert.-Butyl-sulfamoyl-biphenyl-4-yl, o-, m- oder p-(Pyrrolidin-1-yl)-phenyl, o-, m- oder p-(Piperidin-1-yl)-phenyl, o-, m- oder p-{5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)}-phenyl, 7-{5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)}-naphth-2-yl, o-, m- oder p-{5-Oxo-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)}-phenyl, 7-{5-Oxo-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)}-naphth-2-yl, weiter bevorzugt 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Difluorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dichlorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dibromphenyl, 2,4- oder 2,5-Dinitrophenyl, 2,5- oder 3,4-Dimethoxyphenyl, 3-Nitro-4-chlor-phenyl, 3-Amino-4-chlor-, 2-Amino-3-chlor-, 2-Amino-4-chlor-, 2-Amino-5-chlor- oder 2-Amino-6-chlorphenyl, 2-Nitro-4-N,N-dimethylamino- oder 3-Nitro-4-N,N-dimethylaminophenyl, 2,3-Diaminophenyl, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- oder 3,4,5-Trichlorphenyl, 2,4,6-Trimethoxyphenyl, 2-Hydroxy-3,5-dichlorphenyl, p-Iodphenyl, 3,6-Dichlor-4-aminophenyl, 4-Fluor-3-chlorphenyl, 2-Fluor-4-bromphenyl, 2,5-Difluor-4-bromphenyl, 3-Brom-6-methoxyphenyl, 3-Chlor-6-methoxyphenyl, 3-Chlor-4-acetamidophenyl, 3-Fluor-4-methoxyphenyl, 3-Amino-6-methylphenyl, 3-Chlor-4-acetamidophenyl oder 2,5-Dimethyl-4-chlorphenyl.

R^3 bedeutet vorzugsweise z.B. H, Hal, COOH, COOA oder $CONH_2$.

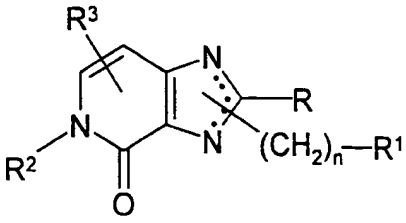
R^4 bedeutet vorzugsweise z.B. unsubstituiertes $-C(=NH)-NH_2$, $-NH-C(=NH)-NH_2$, $-C(=O)-N=C(NH_2)_2$, das auch einfach durch OH substituiert sein kann,



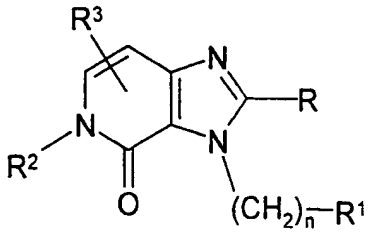
ganz besonders bevorzugt unsubstituiertes oder durch OH substituiertes $-C(=NH)-NH_2$ oder



m bedeutet 1 oder 2.
n bedeutet vorzugsweise 0 oder 1.

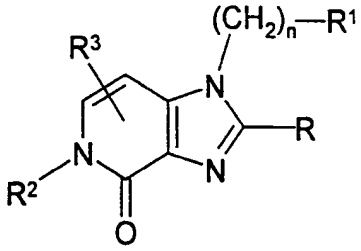


bedeutet



(IA)

oder

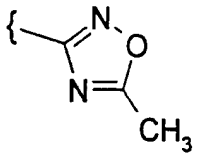
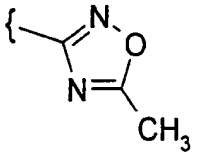


(IB).

Die Verbindungen der Formel I können ein oder mehrere chirale Zentren besitzen und daher in verschiedenen stereoisomeren Formen vorkommen. Die Formel I umschließt alle diese Formen.

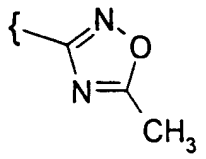
Dementsprechend sind Gegenstand der Erfindung insbesondere diejenigen Verbindungen der Formel I, in denen mindestens einer der genannten Reste eine der vorstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat. Einige bevorzugte Gruppen von Verbindungen können durch die folgenden Teilformeln Ia bis Ii ausgedrückt werden, die der Formel I entsprechen und worin die nicht näher bezeichneten Reste die bei der Formel I angegebene Bedeutung haben, worin jedoch

in Ia	Ar	einfach durch R^4 substituiertes Phenyl, Naphthyl oder Biphenyl,
	bedeutet;	
in Ib	Ar'	einfach durch SO_2NH_2 oder R^4 substituiertes Phenyl, Naphthyl oder Biphenyl,
	bedeutet;	

	in Ic	Ar, Ar'	jeweils unabhängig voneinander einfach durch SO_2NH_2 oder R^4 substituiertes Phenyl, Naphthyl oder Biphenyl,
		bedeutet;	
	in Id	Ar, Ar'	jeweils unabhängig voneinander einfach durch $-CONR_2$, SO_2NH_2 oder R^4 substituiertes Phenyl, Naphthyl oder Biphenyl,
		bedeutet;	
	in Ie	R^3	H, R, Hal, COOH oder COOA,
		bedeutet;	
	in If	R^4	SO_2NH_2 oder $-C(=NH)-NH_2$ oder 
		bedeutet;	
	in Ig	R	unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-6 C-Atomen oder Cycloalkyl mit 3-6 C-Atomen,
		R^1	Ar,
		R^2	Ar',
		R^3	H, R, Hal, COOH oder COOA,
		Ar, Ar'	jeweils unabhängig voneinander einfach durch $-CONR_2$, SO_2NH_2 oder R^4 substituiertes Phenyl, Naphthyl oder Biphenyl,
		R^4	$-C(=NH)-NH_2$ oder 
		A	Alkyl mit 1-4 C-Atomen,
		Hal	F, Cl, Br oder I,
		m	1 oder 2,
		n	0 oder 1,
		bedeutet,	

in Ih

R	H oder unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-6 C-Atomen oder Cycloalkyl mit 3-6 C-Atomen,
R^1	Ar,
R^2	Ar',
R^3	H, R, Hal, COOH oder COOA,
Ar, Ar'	jeweils unabhängig voneinander einfach durch SO_2NH_2 oder R^4 substituiertes Phenyl, Naphthyl oder Biphenyl,
R^4	-C(=NH)-NH_2 oder

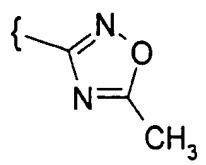


A	Alkyl mit 1-4 C-Atomen,
Hal	F, Cl, Br oder I,
m	1 oder 2,
n	0 oder 1

bedeutet;

in Ii

R	H oder unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-6 C-Atomen oder Cycloalkyl mit 3-6 C-Atomen,
R^1	Ar,
R^2	Ar',
R^3	H, R, Hal, COOH oder COOA,
Ar, Ar'	jeweils unabhängig voneinander einfach durch SO_2NHR oder R^4 substituiertes Phenyl, Naphthyl oder Biphenyl, oder durch NH_2 substituiertes Isochinolinyl,
R^4	unsubstituiertes oder durch OH substituiertes -C(=NH)-NH_2 oder



A	Alkyl mit 1-4 C-Atomen,

Hal	F, Cl, Br oder I,
m	1 oder 2,
n	0 oder 1

bedeutet.

Die Verbindungen der Formel I und auch die Ausgangsstoffe zu ihrer Herstellung werden im übrigen nach an sich bekannten Methoden hergestellt, wie sie in der Literatur (z.B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart) beschrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, die für die genannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.

Die Ausgangsstoffe können, falls erwünscht, auch in situ gebildet werden, so daß man sie aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort weiter zu den Verbindungen der Formel I umsetzt.

Verbindungen der Formel I können vorzugsweise erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel I aus einem ihrer funktionellen Derivate durch Behandeln mit einem solvolysierenden oder hydrogenolysierenden Mittel in Freiheit setzt.

Bevorzugte Ausgangsstoffe für die Solvolyse bzw. Hydrogenolyse sind solche, die sonst der Formel I entsprechen, aber anstelle einer oder mehrerer freier Amino- und/oder Hydroxygruppen entsprechende geschützte Amino- und/oder Hydroxygruppen enthalten, vorzugsweise solche, die anstelle eines H-Atoms, das mit einem N-Atom verbunden ist, eine Aminoschutzgruppe tragen, insbesondere solche, die anstelle einer HN-Gruppe eine R'-N-Gruppe tragen, worin R' eine Aminoschutzgruppe bedeutet, und/oder solche, die anstelle des H-Atoms einer Hydroxygruppe eine Hydroxyschutzgruppe tragen, z.B. solche, die der Formel I entsprechen, jedoch anstelle einer Gruppe -COOH eine Gruppe -COOR" tragen, worin R" eine Hydroxyschutzgruppe bedeutet.

Bevorzugte Ausgangsstoffe sind auch die Oxadiazolderivate, die in die entsprechenden Amidinoverbindungen überführt werden können.

Die Freisetzung der Amidinogruppe aus ihrem Oxadiazolderivat kann z.B. durch Behandeln mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators (z.B. Raney-Nickel) abgespalten werden. Als Lösungsmittel eignen sich die nachfolgend angegebenen, insbesondere Alkohole wie Methanol oder Ethanol, organische Säuren wie Essigsäure oder Propionsäure oder Mischungen daraus. Die Hydrogenolyse wird in der Regel bei Temperaturen zwischen etwa 0 und 100° und Drucken zwischen etwa 1 und 200 bar, bevorzugt bei 20-30° (Raumtemperatur) und 1-10 bar durchgeführt.

Die Einführung der Oxadiazolgruppe gelingt z.B. durch Umsetzung der Cyanverbindungen mit Hydroxylamin und Reaktion mit Phosgen, Dialkylacarbonat, Chlorameisensäureester, N,N'-Carbonyldiimidazol oder Acetanhydrid.

Es können auch mehrere - gleiche oder verschiedene - geschützte Amino- und/oder Hydroxygruppen im Molekül des Ausgangsstoffes vorhanden sein. Falls die vorhandenen Schutzgruppen voneinander verschieden sind, können sie in vielen Fällen selektiv abgespalten werden.

Der Ausdruck "Aminoschutzgruppe" ist allgemein bekannt und bezieht sich auf Gruppen, die geeignet sind, eine Aminogruppe vor chemischen Umsetzungen zu schützen (zu blockieren), die aber leicht entfernbar sind, nachdem die gewünschte chemische Reaktion an anderen Stellen des Moleküls durchgeführt worden ist. Typisch für solche Gruppen sind insbesondere unsubstituierte oder substituierte Acyl-, Aryl-, Aralkoxymethyl- oder Aralkylgruppen. Da die Aminoschutzgruppen nach der gewünschten Reaktion (oder Reaktionsfolge) entfernt werden, ist ihre Art und Größe im übrigen nicht kritisch; bevorzugt werden jedoch solche mit 1-20, insbesondere 1-8 C-Atomen. Der Ausdruck "Acylgruppe" ist im Zusammenhang mit dem vorliegenden Verfahren in weitestem Sinne aufzufassen. Er umschließt von aliphatischen, araliphatischen, aromatischen oder heterocyclischen Carbonsäuren oder Sulfonsäuren abgeleitete Acylgruppen sowie insbesondere Alkoxycarbonyl-, Aryloxycarbonyl- und vor allem Aral-

koxycarbonylgruppen. Beispiele für derartige Acylgruppen sind Alkanoyl wie Acetyl, Propionyl, Butyryl; Aralkanoyl wie Phenylacetyl; Aroyl wie Benzoyl oder Toluyl; Aryloxyalkanoyl wie POA; Alkoxycarbonyl wie Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl, BOC (tert.-Butyloxycarbonyl), 2-Iodethoxycarbonyl; Aralkyloxycarbonyl wie CBZ ("Carbobenzoxy"), 4-Methoxybenzyloxycarbonyl, FMOC; Arylsulfonyl wie Mtr. Bevorzugte Aminoschutzgruppen sind BOC und Mtr, ferner CBZ, Fmoc, Benzyl und Acetyl.

Das In-Freiheit-Setzen der Verbindungen der Formel I aus ihren funktionellen Derivaten gelingt - je nach der benutzten Schutzgruppe - z. B. mit starken Säuren, zweckmäßig mit TFA oder Perchlorsäure, aber auch mit anderen starken anorganischen Säuren wie Salzsäure oder Schwefelsäure, starken organischen Carbonsäuren wie Trichloressigsäure oder Sulfonsäuren wie Benzol- oder p-Toluolsulfonsäure. Die Anwesenheit eines zusätzlichen inerten Lösungsmittels ist möglich, aber nicht immer erforderlich. Als inerte Lösungsmittel eignen sich vorzugsweise organische, beispielsweise Carbonsäuren wie Essigsäure, Ether wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, Amide wie DMF, halogenierte Kohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, ferner auch Alkohole wie Methanol, Ethanol oder Isopropanol, sowie Wasser. Ferner kommen Gemische der vorgenannten Lösungsmittel in Frage. TFA wird vorzugsweise im Überschuß ohne Zusatz eines weiteren Lösungsmittels verwendet, Perchlorsäure in Form eines Gemisches aus Essigsäure und 70 %iger Perchlorsäure im Verhältnis 9:1. Die Reaktionstemperaturen für die Spaltung liegen zweckmäßig zwischen etwa 0 und etwa 50°, vorzugsweise arbeitet man zwischen 15 und 30° (Raumtemperatur).

Die Gruppen BOC, OBut und Mtr können z. B. bevorzugt mit TFA in Dichlormethan oder mit etwa 3 bis 5n HCl in Dioxan bei 15-30° abgespalten werden, die FMOC-Gruppe mit einer etwa 5- bis 50 %igen Lösung von Dimethylamin, Diethylamin oder Piperidin in DMF bei 15-30°.

Hydrogenolytisch entfernbare Schutzgruppen (z. B. CBZ, Benzyl oder die Freisetzung der Amidinogruppe aus ihrem Oxadiazolderivat)) können z. B. durch Behandeln mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators (z. B. eines Edelmetallkatalysators wie Palladium, zweckmäßig auf einem Träger

wie Kohle) abgespalten werden. Als Lösungsmittel eignen sich dabei die oben angegebenen, insbesondere z. B. Alkohole wie Methanol oder Ethanol oder Amide wie DMF. Die Hydrogenolyse wird in der Regel bei Temperaturen zwischen etwa 0 und 100° und Drucken zwischen etwa 1 und 200 bar, bevorzugt bei 20-30° und 1-10 bar durchgeführt. Eine Hydrogenolyse der CBZ-Gruppe gelingt z. B. gut an 5 bis 10 %igem Pd/C in Methanol oder mit Ammomiumformiat (anstelle von Wasserstoff) an Pd/C in Methanol/DMF bei 20-30°.

Als inerte Lösungsmittel eignen sich z.B. Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Petrolether, Benzol, Toluol oder Xylol; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan,Tetrachlorkohlenstoff, Trifluormethylbenzol, Chloroform oder Dichlormethan; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol; Ether wie Diethylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Glykolether wie Ethylenglykolmonomethyl- oder -monoethylether (Methylglykol oder Ethylglykol), Ethylenglykoldimethylether (Diglyme); Ketone wie Aceton oder Butanon; Amide wie Acetamid, Dimethylacetamid, N-Methylpyrrolidon (NMP) oder Dimethylformamid (DMF); Nitrile wie Acetonitril; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid (DMSO); Schwefelkohlenstoff; Carbonsäuren wie Ameisensäure oder Essigsäure; Nitroverbindungen wie Nitromethan oder Nitrobenzol; Ester wie Ethylacetat oder Gemische der genannten Lösungsmittel.

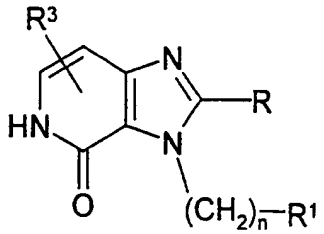
Die Biphenyl-SO_2NH_2-Gruppe wird vorzugsweise in Form ihres tert.-Butylderivates eingesetzt. Die Abspaltung der tert.-Butylgruppe erfolgt z.B. mit TFA mit oder ohne Zusatz eines inerten Lösungsmittels, vorzugsweise unter Zusatz einer geringen Menge an Anisol (1 Vol %).

Die Umwandlung einer Cyangruppe in eine Amidinogruppe erfolgt durch Umsetzung mit z.B. Hydroxylamin und anschließender Reduktion des N-Hydroxyamidins mit Wasserstoff in Anwesenheit eines Katalysators wie z.B. Pd/C.

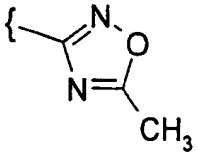
Zur Herstellung eines Amidins der Formel I (z.B. Ar = einfach durch C(=NH)-NH_2 substituiertes Phenyl) kann man an ein Nitril auch Ammoniak anlagern. Die Anlagerung erfolgt bevorzugt mehrstufig, indem man in an

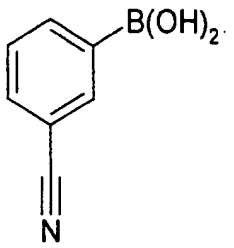
sich bekannter Weise a) das Nitril mit H_2S in ein Thioamid umwandelt, das mit einem Alkylierungsmittel, z.B. CH_3I, in den entsprechenden S-Alkyl-imidothioester übergeführt wird, welcher seinerseits mit NH_3 zum Amidin reagiert, b) das Nitril mit einem Alkohol, z.B. Ethanol in Gegenwart von HCl in den entsprechenden Imidoester umwandelt und diesen mit Ammoniak behandelt, oder c) das Nitril mit Lithium-bis-(trimethylsilyl)-amid umsetzt und das Produkt anschließend hydrolysiert.

Die Einführung des Restes R^1 (falls n=0) bzw. R^2 in das Dihydro-imidazo[4,5-*c*]-pyridin-4-on-System erfolgt durch N-Arylierung (Lit.: Chan et al., Tetrahedron Letters 1998, 39, 2933ff und 2941ff).
So kann man z.B. zur Herstellung von Verbindungen der Formel (IA) eine Verbindung der Formel II



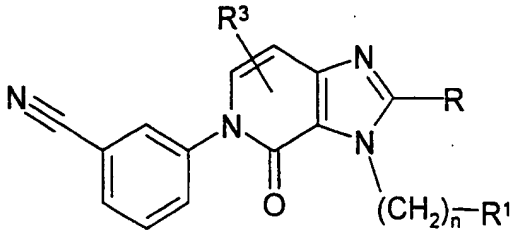
II

worin R die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat und R^1 und R^3 jeweils einen solchen Rest bedeuten, der nicht alkylierbar ist, wie z.B. für R^1 einen durch  substituierten Phenyl-, Benzyl-, oder Naphthylrest,
mit einer Verbindung der Formel III



III

umsetzen.
Dabei erhält man Verbindungen der Formel IV

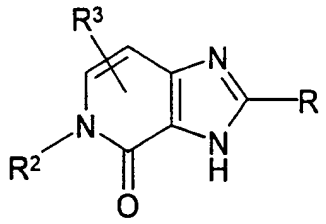


IV.

Diese werden dann weiter zu den erfindungsgemäßen Verbindungen umgesetzt.

Als Lösungsmittel eignen sich die oben angeführten. Die Reaktion erfolgt in Gegenwart von z.B. $Cu(II)(OAc)_2$. Die Reaktionszeit liegt je nach den angewendeten Bedingungen zwischen einigen Minuten und 14 Tagen, die Reaktionstemperatur zwischen etwa 0° und 150°, normalerweise zwischen 15° und 80°.

Analog kann auch zuerst R^2 in das Dihydro-imidazo[4,5-*c*]-pyridin-4-on-System eingeführt werden und anschließend eine Verbindung der Formel V



V

worin R die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat und R^2 und R^3 jeweils einen solchen Rest bedeuten, der nicht alkylierbar ist,
mit einer Verbindung der Formel VI

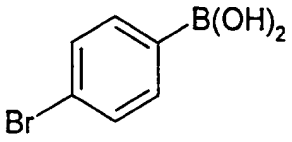
$$R^1\text{-}(CH_2)_n\text{-}L \qquad VI$$

umgesetzt werden.
In den Verbindungen der Formel VI bedeutet n 1, R^1 einen nicht alkylierbaren Rest, wie z.B. einen durch 5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl substituierten Phenylrest und worin L Cl, Br, I oder eine freie oder reaktionsfähig funktionell abgewandelte OH-Gruppe bedeutet.
L bedeutet vorzugsweise Cl, Br, I oder eine reaktionsfähig abgewandelte OH-Gruppe wie z.B. ein aktivierter Ester, ein Imidazolid oder Alkylsulfony-

loxy mit 1-6 C-Atomen (bevorzugt Methylsulfonyloxy) oder Arylsulfonyloxy mit 6-10 C-Atomen (bevorzugt Phenyl- oder p-Tolylsulfonyloxy).

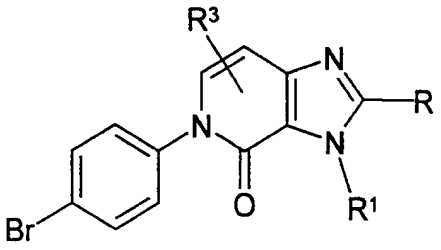
Man erhält durch dieses Verfahren Verbindungen der Formel (IA) und/oder (IB).

Werden Verbindungen der Formel II, worin n 0 bedeutet, mit Verbindungen der Formel VII



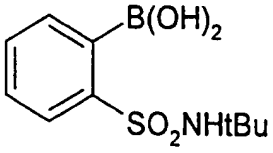
VII

umgesetzt, so erhält man Verbindungen der Formel VIII



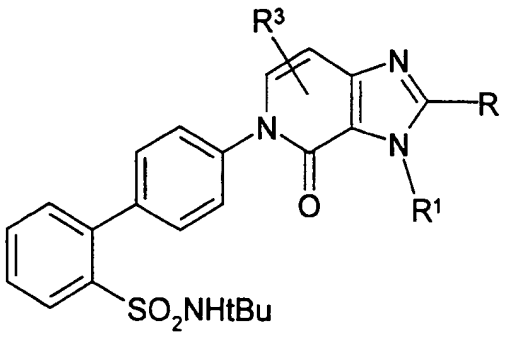
VIII.

Durch anschließende Umsetzung der Verbindungen der Formel VIII mit Verbindungen der Formel IX



IX

erhält man Verbindungen der Formel X



X.

Die Verbindungen der Formel I werden anschließend durch Abspaltung der tert.-Butylgruppe und Umwandlung des Oxadiazolrestes in eine Amidinogruppe erhalten.

Es ist ferner möglich, eine Verbindung der Formel I in eine andere Verbindung der Formel I umzuwandeln, indem man einen oder mehrere Rest(e) R, R^1, R^2 und/oder R^3 in einen oder mehrere Rest(e) R, R^1, R^2, und/oder R^3 umwandelt, z.B. indem man eine Aminogruppe acyliert oder Nitrogruppen (beispielsweise durch Hydrierung an Raney-Nickel oder Pd-Kohle in einem inerten Lösungsmittel wie Methanol oder Ethanol) zu Aminogruppen reduziert.

Ester können z.B. mit Essigsäure oder mit NaOH oder KOH in Wasser, Wasser-THF oder Wasser-Dioxan bei Temperaturen zwischen 0 und 100° verseift werden.

Ferner kann man freie Aminogruppen in üblicher Weise mit einem Säurechlorid oder -anhydrid acylieren oder mit einem unsubstituierten oder substituierten Alkylhalogenid alkylieren, zweckmäßig in einem inerten Lösungsmittel wie Dichlormethan oder THF und /oder in Gegenwart einer Base wie Triethylamin oder Pyridin bei Temperaturen zwischen -60 und +30°.

Eine Base der Formel I kann mit einer Säure in das zugehörige Säureadditionssalz übergeführt werden, beispielsweise durch Umsetzung äquivalenter Mengen der Base und der Säure in einem inerten Lösungsmittel wie Ethanol und anschließendes Eindampfen. Für diese Umsetzung kommen insbesondere Säuren in Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern. So können anorganische Säuren verwendet werden, z.B.

Schwefelsäure, Salpetersäure, Halogenwasserstoffsäuren wie Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäuren wie Orthophosphorsäure, Sulfaminsäure, ferner organische Säuren, insbesondere aliphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische ein- oder mehrbasige Carbon-, Sulfon- oder Schwefelsäuren, z.B. Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylessigsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Citronensäure, Gluconsäure, Ascorbinsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Methan- oder Ethansulfonsäure, Ethandisulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Naphthalin-mono- und -disulfonsäuren, Laurylschwefelsäure. Salze mit physiologisch nicht unbedenklichen Säuren, z.B. Pikrate, können zur Isolierung und /oder Aufreinigung der Verbindungen der Formel I verwendet werden.

Andererseits können Verbindungen der Formel I mit Basen (z.B. Natrium- oder Kaliumhydroxid oder -carbonat) in die entsprechenden Metall-, insbesondere Alkalimetall- oder Erdalkalimetall-, oder in die entsprechenden Ammoniumsalze umgewandelt werden.
Auch physiologisch unbedenkliche organische Basen, wie z.B. Ethanolamin können verwendet werden.

Erfindungsgemäße Verbindungen der Formel I können aufgrund ihrer Molekülstruktur chiral sein und können dementsprechend in verschiedenen enantiomeren Formen auftreten. Sie können daher in racemischer oder in optisch aktiver Form vorliegen.

Da sich die pharmazeutische Wirksamkeit der Racemate bzw. der Stereoisomeren der erfindungsgemäßen Verbindungen unterscheiden kann, kann es wünschenswert sein, die Enantiomere zu verwenden. In diesen Fällen kann das Endprodukt oder aber bereits die Zwischenprodukte in enantiomere Verbindungen, durch dem Fachmann bekannte chemische oder physikalische Maßnahmen, aufgetrennt oder bereits als solche bei der Synthese eingesetzt werden.

Im Falle racemischer Amine werden aus dem Gemisch durch Umsetzung mit einem optisch aktiven Trennmittel Diastereomere gebildet. Als Trenn-

mittel eignen sich z.B. optisch aktiven Säuren, wie die R- und S-Formen von Weinsäure, Diacetylweinsäure, Dibenzoylweinsäure, Mandelsäure, Äpfelsäure, Milchsäure, geeignet N-geschützte Aminosäuren (z.B. N-Benzoylprolin oder N-Benzolsulfonylprolin) oder die verschiedenen optisch aktiven Camphersulfonsäuren. Vorteilhaft ist auch eine chromatographische Enantiomerentrennung mit Hilfe eines optisch aktiven Trennmittels (z.B. Dinitrobenzoylphenylglycin, Cellulosetriacetat oder andere Derivate von Kohlenhydraten oder auf Kieselgel fixierte chiral derivatisierte Methacrylatpolymere). Als Laufmittel eignen sich hierfür wäßrige oder alkoholische Lösungsmittelgemische wie z.B. Hexan/Isopropanol/ Acetonitril z.B. im Verhältnis 82:15:3.

Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung der Verbindungen der Formel I und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen, insbesondere auf nicht-chemischem Wege. Hierbei können sie zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen und/oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff und gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoffen in eine geeignete Dosierungsform gebracht werden.

Gegenstand der Erfindung sind ferner pharmazeutische Zubereitungen, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I und/oder eines ihrer physiologisch unbedenklichen Salze.

Diese Zubereitungen können als Arzneimittel in der Human- oder Veterinärmedizin verwendet werden. Als Trägerstoffe kommen organische oder anorganische Substanzen in Frage, die sich für die enterale (z.B. orale), parenterale oder topische Applikation eignen und mit den neuen Verbindungen nicht reagieren, beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle, Benzylalkohole, Alkylenglykole, Polyethylenglykole, Glycerintriacetat, Gelatine, Kohlehydrate wie Lactose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk, Vaseline. Zur oralen Anwendung dienen insbesondere Tabletten, Pillen, Dragees, Kapseln, Pulver, Granulate, Sirupe, Säfte oder Tropfen, zur rektalen Anwendung Suppositorien, zur parenteralen Anwendung Lösungen, vorzugsweise ölige oder wässrige Lösungen, ferner Suspensionen, Emulsionen oder Implantate, für die topische Anwendung Salben, Cremes oder Puder.

Die neuen Verbindungen können auch lyophilisiert und die erhaltenen Lyophilisate z.B. zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet werden. Die angegebenen Zubereitungen können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe wie Gleit-, Konservierungs-, Stabilisierungs- und/oder Netzmittel, Emulgatoren, Salze zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, Puffersubstanzen, Farb-, Geschmacks- und /oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten, z.B. ein oder mehrere Vitamine.

Die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Salze können bei der Bekämpfung und Verhütung von thromboembolischen Erkrankungen wie Thrombose, myocardialem Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie und Claudicatio intermittens verwendet werden.

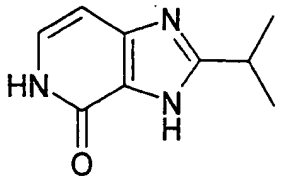
Dabei werden die erfindungsgemäßen Substanzen in der Regel vorzugsweise in Dosierungen zwischen etwa 1 und 500 mg, insbesondere zwischen 5 und 100 mg pro Dosierungseinheit verabreicht. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,02 und 10 mg/kg Körpergewicht. Die spezielle Dosis für jeden Patienten hängt jedoch von den verschiedensten Faktoren ab, beispielsweise von der Wirksamkeit der eingesetzten speziellen Verbindung, vom Alter, Körpergewicht, allgemeinen Gesundheitszustand, Geschlecht, von der Kost, vom Verabreichungszeitpunkt und -weg, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit, Arzneistoffkombination und Schwere der jeweiligen Erkrankung, welcher die Therapie gilt. Die orale Applikation ist bevorzugt.

Vor- und nachstehend sind alle Temperaturen in °C angegeben. In den nachfolgenden Beispielen bedeutet "übliche Aufarbeitung": Man gibt, falls erforderlich, Wasser hinzu, stellt, falls erforderlich, je nach Konstitution des Endprodukts auf pH-Werte zwischen 2 und 10 ein, extrahiert mit Ethylacetat oder Dichlormethan, trennt ab, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, dampft ein und reinigt durch Chromatographie an Kieselgel und /oder durch Kristallisation. Rf-Werte an Kieselgel; Laufmittel: Ethylacetat/Methanol 9:1.

Massenspektrometrie (MS): EI (Elektronenstoß-Ionisation) M^+
FAB (Fast Atom Bombardment) $(M+H)^+$

Beispiel 1

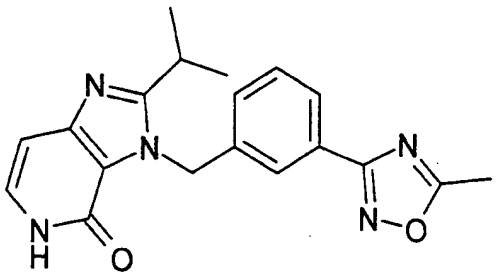
Zu 50,0 g 3,4-Diamino-2-chlorpyridin werden 140 mL Isobuttersäure und 250 mL rauchende Salzsäure gegeben. Das Reaktionsgemisch wird 7 Tage unter Rückfluß erhitzt. Man gießt in Eiswasser, trennt den ausgefallenen Niederschlag ab und erhält 2-Isopropyl-3,5-dihydro-imidazo[4,5-*c*]-pyridin-4-on ("AB"), F. 310-311° (Zersetzung), EI 177



"AB" .

In der Mutterlauge befindet sich ein Gemisch aus "AB" und 4-Chloro-2-isopropyl-3*H*-imidazo[4,5-*c*]-pyridin.

Eine Lösung von 0,877 g "AB" und 0,691 g Kaliumcarbonat in 30 mL DMF wird 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Man fügt 1,5 g 3-(3-Bromomethylphenyl)-5-methyl-[1,2,4]oxadiazol hinzu und rührt 16 Stunden nach und arbeitet wie üblich auf. Nach Chromatographie über Kieselgel erhält man neben den beiden regioisomeren Dialkylierungsprodukten die Verbindung 2-Isopropyl-3-[3-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-benzyl]-5*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-4-on ("CA").



"CA" .

Ein alternatives Verfahren führt wie folgt zu "CA" (analog Mederski et al., J. Med. Chem. **1994**, 1632 ff):

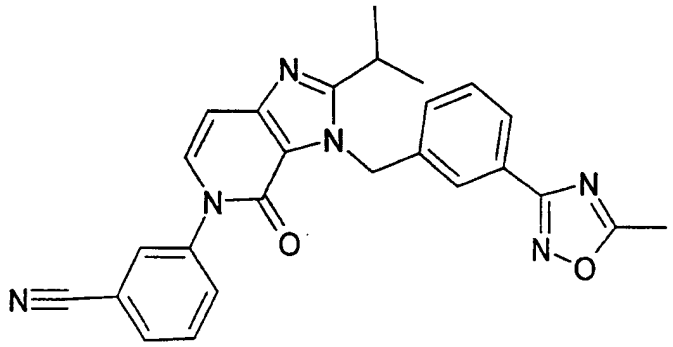
Umsetzung von 3,4-Diamino-2-chlorpyridin mit Isobutyranhydrid zu N-(4-Amino-2-chloro-pyridin-3-yl)-isobutyramid. Die anschließende Umsetzung mit 3-(3-Bromomethylphenyl)-5-methyl-[1,2,4]oxadiazol führt zu einem Gemisch aus 4-Chloro-2-isopropyl-3-[3-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-

benzyl]-3*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin und N-(4-Amino-2-chloro-pyridin-3-yl)-N-[3-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-benzyl]-isobutyramid. Beide Verbindungen werden zu "CA" umgesetzt.

Zu einer Lösung von 0,4 g "CA" in 10 mL DMF gibt man 0,5 g der Verbindung der Formel III, 258 mg $Cu(II)(OAc)_2$ in 50 mL Dichlormethan gibt man 1 g Molekularsieb (0,4 nm) und rührt 4 Tage bei Raumtemperatur.

Nach Entfernung des Molekularsiebs und üblicher Aufarbeitung erhält man die Verbindung

2-Isopropyl-3-[(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-benzyl]-5-(3-cyanphenyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-*c*]pyridin-4-on ("BC1"), 345 mg, F. 168°, EI 450



"BC1".

330 mg BC1 werden in 20 mL Ethanol suspendiert und anschließend nacheinander 490 mg Natriumhydrogencarbonyt und 407 mg Hydroxylammoniumchlorid zugegeben. Nach weiterer Zugabe von 2 mL Wasser wird das Gemisch 5 Stunden unter Rückfluß gekocht. Man gibt 50 mL Eiswasser zu, arbeitet wie üblich auf und erhält 280 mg 2-Isopropyl-3-[(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-benzyl]-5-(3-N-hydroxy-amidinophenyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-*c*]pyridin-4-on ("BC2"), EI 483.

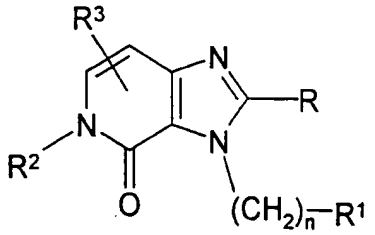
Analog erhält man durch Umsetzung der Verbindung "AB" mit 2-Bromomethyl-7-cyan-naphthalin und anschließender Aufreinigung die Verbindung 2-Isopropyl-3-(7-cyan-naphth-2-ylmethyl)-5*H*-imidazo[4,5-*c*]-pyridin-4-on. Durch analoge Umsetzung mit der Verbindung der Formel III

wie oben beschrieben erhält man die Verbindung 2-Isopropyl-3-(7-cyan-naphth-2-ylmethyl)-5-(3-cyanphenyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-*c*]pyridin-4-on, EI: [M^+] 443 (74%), 166 (100%).
Durch anschließende Umsetzung mit Hydroxylammoniumchlorid erhält man 2-Isopropyl-3-(7-N-hydroxyamidino-naphth-2-ylmethyl)-5-(3-N-hydroxyamidinophenyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-*c*]pyridin-4-on, EI: [M^+] 509 (8%), 166 (100%).

Beispiel 2

Eine Lösung von 0,27 g "BC2" in 20 mL Methanol wird mit 100 mg Raney-Nickel und einem Tropfen Essigsäure versetzt und 8 Stunden bei Raumtemperatur hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert, das Lösungsmittel entfernt und man erhält die Verbindung
2-Isopropyl-3-(3-amidinobenzyl)-5-(3-amidinophenyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-*c*]pyridin-4-on, FAB 428.

Analog den Beispielen 1 und/oder 2 erhält man die in Tabelle 1 aufgeführten Verbindungen 2-65 der Formel IA



IA

Tabelle 1

Nr.	R	R^1	R^2	R^3	n	F.	EI (FAB)
2	H	(1)	(1)	H	1	119-120°	
3	Me	(1)	(1)	H	1		
4	Et	(1)	(1)	H	1		
5	t-Bu	(1)	(1)	H	1	>300°	
6	H	(1)	(1)	H	0		
7	Me	(1)	(1)	H	0		

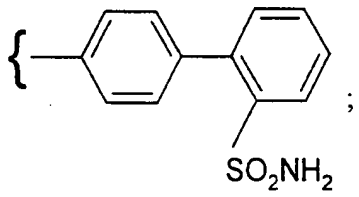
8	Et	(1)	(1)	H	0		
9	i-Pr	(1)	(1)	H	0		
10	t-Bu	(1)	(1)	H	0		
11	H	(1)	(2)	H	0		
12	Me	(1)	(2)	H	0		
13	Et	(1)	(2)	H	0		
14	i-Pr	(1)	(2)	H	0		
15	t-Bu	(1)	(2)	H	0		
16	H	(1)	(2)	H	1	149-150°	
17	Me	(1)	(2)	H	1		
18	Et	(1)	(2)	H	1		
19	i-Pr	(1)	(2)	H	1		
20	t-Bu	(1)	(2)	H	1		
21	H	(3)	(1)	H	1		[M+H] 437 (2%) 131 (100%)
22	Me	(3)	(1)	H	1		
23	Et	(3)	(1)	H	1		[M+H] 464 (8%) 91 (100%)
24	i-Pr	(3)	(1)	H	1		[M+H] 478 (9%) 131 (100%)
25	t-Bu	(3)	(1)	H	1		
26	H	(1)	(4)	H	0		
27	Me	(1)	(4)	H	0		
28	Et	(1)	(4)	H	0		
29	i-Pr	(1)	(4)	H	0		
30	t-Bu	(1)	(4)	H	0		
31	H	(1)	(4)	H	1		
32	Me	(1)	(4)	H	1		

33	Et	(1)	(4)	H	1		
34	i-Pr	(1)	(4)	H	1		
35	t-Bu	(1)	(4)	H	1		
36	H	(1)	(5)	H	0		
37	Me	(1)	(5)	H	0		
38	Et	(1)	(5)	H	0		
39	i-Pr	(1)	(5)	H	0		
40	t-Bu	(1)	(5)	H	0		
41	H	(1)	(5)	H	1		
42	Me	(1)	(5)	H	1		
43	Et	(1)	(5)	H	1		
44	i-Pr	(1)	(5)	H	1		
45	t-Bu	(1)	(5)	H	1		
46	H	(3)	(2)	H	1		
47	Me	(3)	(2)	H	1		
48	Et	(3)	(2)	H	1		
49	i-Pr	(3)	(2)	H	1		
50	t-Bu	(3)	(2)	H	1		
51a	iso-Bu	(10)	(9)	H	1		[M+H] 514 (16%) 223 (100%)
51b	iso-Bu	(10)	(16)	H	1		[M+H] 548 (38%) 166 (100%)
51c	iso-Bu	(3)	(1)	H	1	244°	
52	i-Pr	(6)	(7)	H	1	188°	[M+H] 560 (52%) 424 (100%)
53	Bu	(1)	(1)	H	1	214-215°	
54	Bu	(6)	(8)	H	1	220-221°	
55	Bu	(9)	(9)	H	1	166-167°	

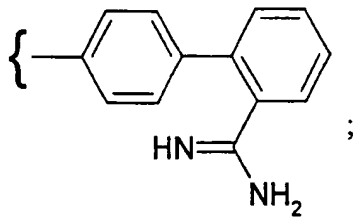
56	Bu	(3)	(1)	H	1	244-245°	
57	Bu	(10)	(8)	H	1	169-170°	
58	Bu	(1)	(4)	H	1	128° (Zers.)	[M+H] 555 (94%) 91 (100%)
59	Bu	(6)	(11)	H	1	175°	
60	Pe	(1)	(1)	H	1	191°	
61	Bu	(12)	(8)	H	1	187-188°	
62	Bu	(13)	(8)	H	1	120-121°	
63	Bu	(13)	(1)	H	1	137-138°	
64	(14)	(15)	(1)	H	1	88-89°	
65	Pe	(15)	(1)	H	1	145°	

(1) = 3-Amidinophenyl; (2) = 2-Aminosulfonylphenyl;

(3) = 7-amidino-naphth-2-yl-;

(4) =  ;

(5) =

(6) =  ;

(6) = 3-[(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl;

(7) = 2-(N-tert.-Butyl-aminosulfonyl)-phenyl;

(8) = 3-Aminocarbonylphenyl;

(9) = 3-Cyanphenyl;

(10) = 7-[(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-naphth-2-yl;

(11) = 4-Bromphenyl;

(12) = 3-(N-tert.-Butyl-aminosulfonyl)-phenyl;

(13) = 3-Aminosulfonylphenyl;
(14) = Cyclopentylmethyl;
(15) = 1-Amino-isochinolin-7-yl-;
(16) = 3-N-Hydroxyamidino-phenyl;

Me = Methyl; Et = Ethyl; i-Pr = iso-Propyl; Bu = n-Butyl; t-Bu = tert.-Butyl; iso-Bu = Isobutyl; Pe = Pentyl

Die nachfolgenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungen:

Beispiel A: Injektionsgläser

Eine Lösung von 100 g eines Wirkstoffes der Formel I und 5 g Dinatriumhydrogenphosphat wird in 3 l zweifach destilliertem Wasser mit 2 n Salzsäure auf pH 6,5 eingestellt, steril filtriert, in Injektionsgläser abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jedes Injektionsglas enthält 5 mg Wirkstoff.

Beispiel B: Suppositorien

Man schmilzt ein Gemisch von 20 g eines Wirkstoffes der Formel I mit 100 g Sojalecithin und 1400 g Kakaobutter, gießt in Formen und läßt erkalten. Jedes Suppositorium enthält 20 mg Wirkstoff.

Beispiel C: Lösung

Man bereitet eine Lösung aus 1 g eines Wirkstoffes der Formel I, 9,38 g $NaH_2PO_4 \cdot 2\ H_2O$, 28,48 g $Na_2HPO_4 \cdot 12\ H_2O$ und 0,1 g Benzalkoniumchlorid in 940 ml zweifach destilliertem Wasser. Man stellt auf pH 6,8 ein, füllt auf 1 l auf und sterilisiert durch Bestrahlung. Diese Lösung kann in Form von Augentropfen verwendet werden.

Beispiel D: Salbe

Man mischt 500 mg eines Wirkstoffes der Formel I mit 99,5 g Vaseline unter aseptischen Bedingungen.

Beispiel E: Tabletten

Ein Gemisch von 1 kg Wirkstoff der Formel I, 4 kg Lactose, 1,2 kg Kartoffelstärke, 0,2 kg Talk und 0,1 kg Magnesiumstearat wird in üblicher Weise zu Tabletten verpreßt, derart, daß jede Tablette 10 mg Wirkstoff enthält.

Beispiel F: Dragees

Analog Beispiel E werden Tabletten gepreßt, die anschließend in üblicher Weise mit einem Überzug aus Saccharose, Kartoffelstärke, Talk, Tragant und Farbstoff überzogen werden.

Beispiel G: Kapseln

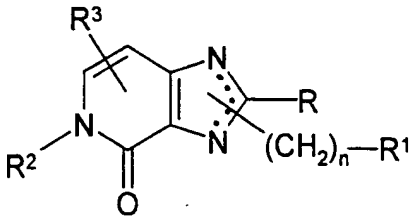
2 kg Wirkstoff der Formel I werden in üblicher Weise in Hartgelatinekapseln gefüllt, so daß jede Kapsel 20 mg des Wirkstoffs enthält.

Beispiel H: Ampullen

Eine Lösung von 1 kg Wirkstoff der Formel I in 60 l zweifach destilliertem Wasser wird steril filtriert, in Ampullen abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jede Ampulle enthält 10 mg Wirkstoff.

Patentansprüche

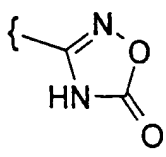
1. Verbindungen der Formel I



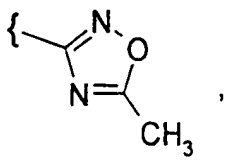
I

worin

R	H oder unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-6 C-Atomen oder Cycloalkyl mit 3-6 C-Atomen,
R^1	Ar,
R^2	Ar',
R^3	H, R, R^4, Hal, CN, COOH, COOA oder $CONH_2$,
Ar, Ar'	jeweils unabhängig voneinander unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch R, OH, Hal, CN, NO_2, CF_3, NH_2, NHR, NR_2, Pyrrolidin-1-yl, Piperidin-1-yl, Benzyloxy, SO_2NH_2, SO_2NHR, SO_2NR_2, -CONHR, $-CONR_2$, $-(CH_2)_n-NH_2$, $-(CH_2)_n-NHR$, $-(CH_2)_n-NR_2$, $-O-(CH_2)_n-NH_2$, $-O-(CH_2)_n-NHR$, $-O-(CH_2)_n-NR_2$, R^4 oder zusammen durch $-O-(CH_2)_m-O-$ substituiertes Phenyl, Naphthyl oder Biphenyl, oder durch NH_2 substituiertes Isochinolinyl,
R^4	unsubstituiertes oder einfach durch -COR, -COOR, -OH oder durch eine konventionelle Aminoschutzgruppe substituiertes $-C(=NH)-NH_2$ oder $-NH-C(=NH)-NH_2$, $-C(=O)-N=C(NH_2)_2$,



oder



,

A	Alkyl mit 1-4 C-Atomen,

Hal F, Cl, Br oder I,

m 1 oder 2,

n 0 oder 1 bedeutet,

sowie deren Salze und Solvate.

2. Verbindungen gemäß Anspruch 1

a) 2-Isopropyl-3-(3-amidinobenzyl)-5-(3-amidinophenyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-*c*]pyridin-4-on;

sowie deren Salze und Solvate.

3. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 sowie ihrer Salze, dadurch gekennzeichnet, daß man

a) sie aus einem ihrer funktionellen Derivate durch Behandeln mit einem solvolysierenden oder hydrogenolysierenden Mittel in Freiheit setzt, indem man

i) eine Amidinogruppe aus ihrem Oxadiazolderivat oder Oxazolidinonderivat durch Hydrogenolyse oder Solvolyse freisetzt,

ii) eine konventionelle Aminoschutzgruppe durch Behandeln mit einem solvolysierenden oder hydrogenolysierenden Mittel durch Wasserstoff ersetzt oder
eine durch eine konventionelle Schutzgruppe geschützte Aminogruppe in Freiheit setzt,

oder

b) in einer Verbindung der Formel I einen oder mehrere Rest(e) R, R^1, R^2 und/oder R^3 in einen oder mehrere Rest(e) R, R^1, R^2 und/oder R^3 umwandelt,

indem man beispielsweise

i) eine Estergruppe zu einer Carboxygruppe hydrolysiert,

ii) eine Nitrogruppe reduziert,

iii) eine Aminogruppe acyliert,

iv) eine Cyangruppe in eine Amidinogruppe

und/oder

c) eine Base oder Säure der Formel I in eines ihrer Salze umwandelt.

4. Verfahren zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 und/oder eines ihrer physiologischen unbedenklichen Salze zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff in eine geeignete Dosierungsform bringt.

5. Pharmazeutische Zubereitung, gekennzeichnet durch einen Gehalt an mindestens einer Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 und/oder einem ihrer physiologisch unbedenklichen Salze.

6. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und ihre physiologisch unbedenklichen Salze oder Solvate als Arzneimittelwirkstoffe.

7. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und ihre physiologisch unbedenklichen Salze zur Bekämpfung von Thrombosen, myocardialem Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie und Claudicatio intermittens.

8. Arzneimittel der Formel I nach Anspruch 1 und ihre physiologisch unbedenklichen Salze als Inhibitoren des Koagulationsfaktors Xa.

9. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung eines Arzneimittels.

10. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze bei der Bekämpfung von Thrombosen, myocardialem Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie und Claudicatio intermittens.